

## SỬ DỤNG TEST HPV

J.Ch. BOULANGER

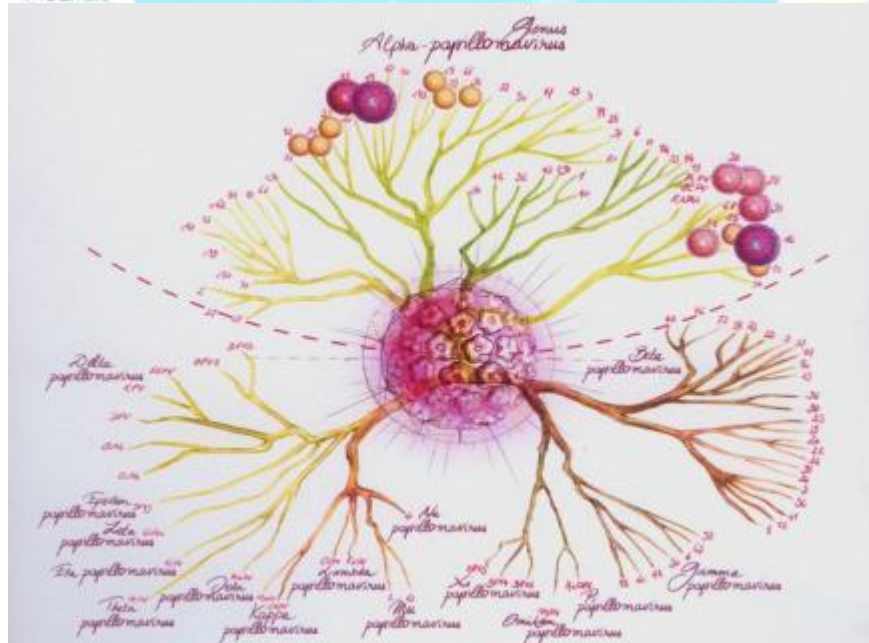
TPHCM tháng Ba 2011

## CÁC TYPE HPV

N Munoz N Engl J Med 2003;348;6:518-28

118 type được phân tích DNA, 96 được tìm thấy ở người

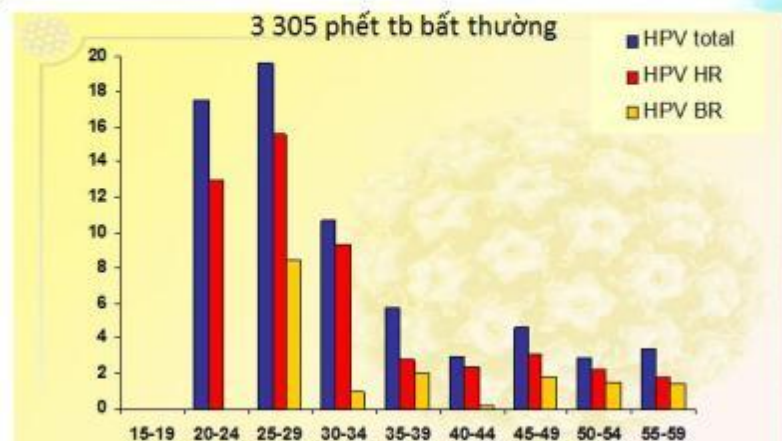
- Không sinh ung: 6-11-40-42-43-44-54-61-70-72-81-CP6108
- Sinh ung : 16-18-31-33-35-39-45-51-52-56-58-59-68-73-82
- Có thể nguy cơ cao : 26-53-66



## Tỷ lệ hiện mắc HPV ở một số quốc gia



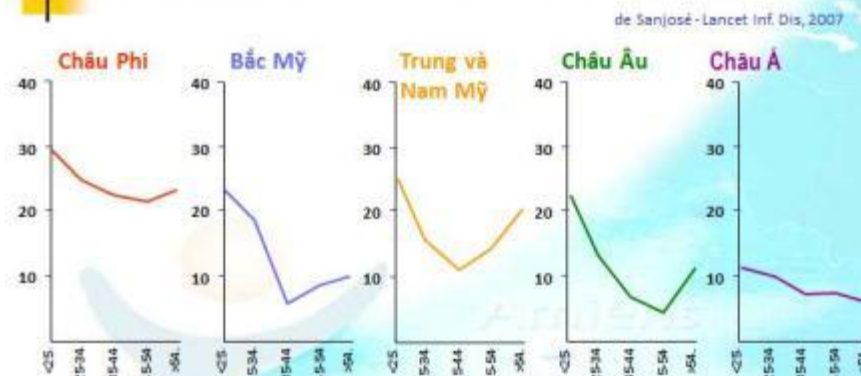
## Tỷ lệ hiện mắc HPV theo từng lớp tuổi



Jacobs M. Int. J. Cancer. 2000

5

## Tỷ lệ hiện mắc HPV / các châu lục theo lớp tuổi



Tỷ lệ hiện mắc ổn định ở phụ nữ 15-59 tuổi ở châu Á và châu Phi vùng hạ-Sahara

6

## Sự loại thải HPV

Insga - Cancer Epidemiol. Biomarkers Prevent, 2007

HPV nc thấp (6/11)  
8 tháng (4-12)

12 tháng : 70 %  
24 tháng : 100 %

HPV nc cao (16/18)  
16 tháng (14-20)

12 tháng : 40 %  
24 tháng : 75 %  
36 tháng : 90 %

- Hệ thống Miễn dịch giữ vai trò quan trọng trong sự loại thải virus

7

## Kỹ thuật Nghiên cứu

### > Các kỹ thuật cũ ít nhạy:

- ☐ Kỹ thuật lai tại chỗ (HIS),
- ☐ Dot Blot,
- ☐ Southern Blot.

### > Các kỹ thuật mới rất nhạy:

- ☐ KT lai theo pha lỏng,
- ☐ PCR

8



## Các test thương mại hóa ở Pháp



### > Phát hiện một hỗn hợp HPV-HR (13 HPV-HR) :

- ☐ Hybrid Capture 2® (Qiagen/Digene), 13 HPV-HR, không chiết xuất,
- ☐ Probe set® (Qiagen/Digene) , 3 HPV-HR (16, 18, 45), không chiết xuất,
- ☐ Amplicor HPV Test ® (Roche), có chiết xuất ADN.

### > Định Kiểu gen (+ chiết xuất ADN) :

- ☐ Linear Array HPV Genotyping test® (Roche) **37 HPV** (13HR+9uR+15BR)
- ☐ INNO-LiPA HPV Genotyping Extra® (Innogenetics) **28 HPV** (18 HR et pot. HR+7BR+ 3 add.)
- ☐ Seeplex® HPV Test (Seegene/BioNobis) **18 HPV** (16, 18; 11HR, 5BR)
- ☐ Pucos ADN :
  - ✓ PapilloCheck® HPV screening (Greiner), lame **24 HPV** (18HR et pot. R+6BR)
  - ✓ CLART® HPV2 (Genomica), tubes **35 HPV** (18HR et pot. HR+13 BR)
- ☐ "futur Hybrid Capture 4®" (Qiagen/Digene) --> Luminex xMAP ®

9

## Các test thương mại hóa



### > PCR thời gian thực: kiểu, chủng virus (pb cellularité)

*đang được thương mại hóa:*

- ☐ Abbott Real Time HR HPV® assay **16 + 18 +12 HR**
- ☐ prototype COBAS TaqMan (CTM) Roche, 16 HPV-HR (hiện nay để định type),
- ☐ ...

### > nhưng cũng có ARNm E6/E7 HPV-HR (đoạn giải mã virus) :

- ☐ Pretest® HPV-Proofer (bioMérieux/Norchip) **16/18/31/33/45**
- ☐ Aptima ® HPV Assay (Gen-Probe) **14 HPV-HR (hỗn hợp)**

10

## OR Ung thư CTC/ Type HPV

N.Munoz Vaccine 24S3 2006: 3-10

Type HPV	Chứng/Ca	OR	Type HPV	Chứng/Ca	OR
16	76/859	281.9	35	6/15	62
18	20/205	222.5	59	2/18	205.8
45	11/81	157.9	73	1/8	164.5
31	8/41	124.9	6	6/1	3.6
52	4/39	190.6	11	3/1	7.5
58	7/32	91.3	Other LR	34/1	0.7
33	1/22	573.4	Other HR	0/23	
51	4/18	88.3	HPV X	37/47	26.1
56	6/16	70.3			11

## CÁC CHỈ ĐỊNH

- Phết tế bào ASC-US

12

## Phân tích tổng hợp Triage HPV so với Tế bào học

M.Arbyn JNCI 2004;96;280-93

	Nhạy	Đặc hiệu	VPP	VPN
HPV DNA	0.844	0.729	0.301	0.985
HC 2	0.948	0.673	0.264	0.990
Cyto ASCUS	0.818	0.576	0.118	0.967
Cyto BG	0.457	0.891	0.232	0.958

13

## CÁC CHỈ ĐỊNH TƯƠNG LAI

### • TẦM SOÁT

- Lựa chọn các dân số nguy cơ
- Theo dõi các CTC đã được điều trị
- Tiên lượng
- Cổ tử cung nghi ngờ

14

## Tầm soát hàng đầu

- Độ nhạy HPV/Pap: 96%-53% Cuzick 2006
- Độ nhạy HPV/Pap: 98%-73% Lorincz-Richart 2003
- Độ nhạy HPV/Pap: 94,6%-55,4% Mayrand 2007

15

## Tính xác đáng của test HPV trong việc phát hiện CIN2+

Test nghiên cứu	Số lượng	Độ nhạy dồn(%) và KTC 95 %	Độ ĐH dồn (%) và KTC 95 %
Cyto ASCUS	18	72,7 (63,9-81,5)	91,9 (90,2-93,6)
ASCUS > 30 tuổi	7	73,8 (62,9-84,7)	95,8 (94,2-97,3)
Cyto LGSIL	12	61,6 (48,0-75,2)	96,0 (94,8-97,2)
LGSIL > 30 tuổi	3	75,2 (70,5-79,9)	95,6 (91,7-99,4)
HC 2	15	90,0 (86,4-93,7)	86,5 (83,1-89,8)
HC 2 > 30 tuổi	6	94,8 (90,9-98,7)	86,0 (81,9-90)
PCR	6	80,9 (70,0-91,7)	94,7 (92,5-96,9)

Méta-analyse Koliopoulos 2007

16



## Hiệu năng của test HPV và phết tế bào theo lớp tuổi ở ngưỡng CIN2+

	Mọi lớp tuổi	<35 tuổi	35-49tuổi	>50 tuổi
<b>Test HPV</b>				
Độ nhạy	96,1	97,2	93,9	97,5
Độ ĐH	90,7	85,8	92,8	94,2
<b>Phết tế bào</b>				
Độ nhạy	53,0	48,7	55,4	79,3
Độ ĐH	96,3	94,9	96,8	97,6

Méta-analyse Cuzick 2006

17

## TẦM SOÁT / HPV

### • Lợi ích

- Độ nhạy : 90 %
- Vượt trội/Phết tế bào Fahey 58% (11-99)

### • Bất lợi

- Dương giả
- Âm giả
- Tỷ lệ mới mắc cao trong dân số

18

## TẦM SOÁT / HPV

- Tầm soát kết hợp: Phết tế bào + HPV
  - Độ nhạy # 100%
  - Giá ++++++
- Chỉ tầm soát HPV
  - NHƯNG: 14.7% dân số HPV+

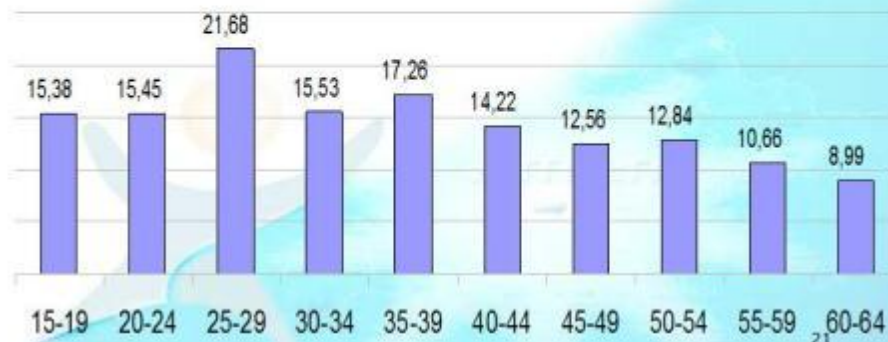
19

## Giải pháp

- > 35 tuổi
- Lượng virus
- Lựa chọn / tế bào học

20

## Sự phân bố theo lớp tuổi (Amiens 2001) 3256 phết tế bào



## GIẢI PHÁP

- > 35 tuổi
- **lượng virus**
- Lựa chọn / tế bào học

22

## Lượng virus trung bình

- Ung thư xâm lấn(47)      677 (0.59-2925)
- K vi xâm lấn (6)      607 (12.9-2196)
- CIN3(156)      378.3(0.22-2442)
- CIN2(89)      492.1 (0.15-3902)

23

## GIẢI PHÁP

- >35 tuổi
- Lượng virus
- Lựa chọn / tế bào học

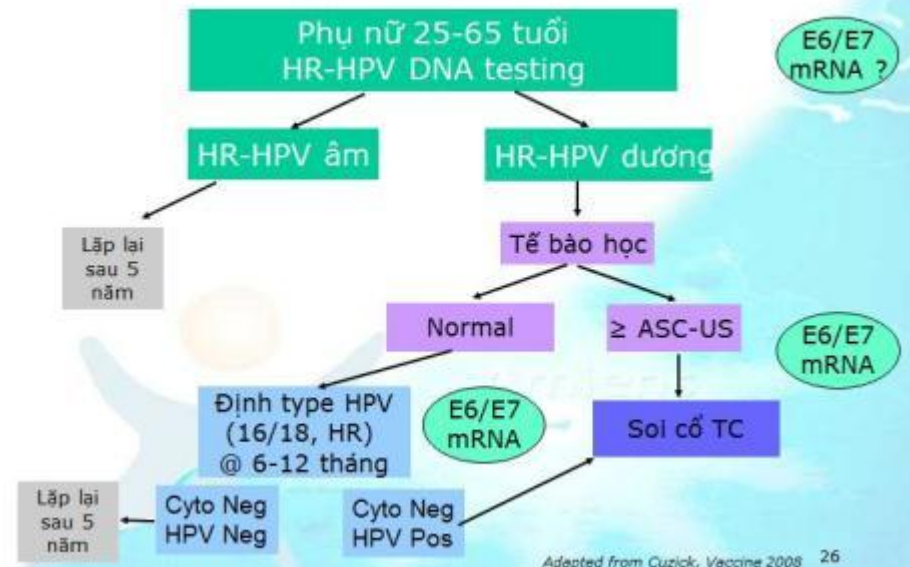
24

## Tầm soát HPV đơn độc

- Tế bào học dành cho # 10% dân số
  - Chất lượng tốt hơn (lợi ích cho các nhà TB học)
  - Loại bỏ các ASCUS-HPV âm
- Khoảng cách giữa 2 lần tầm soát
  - Giá rẻ hơn

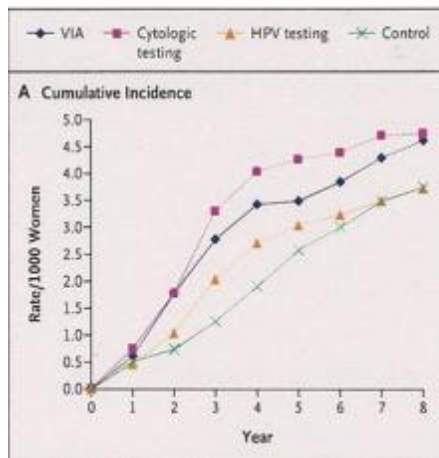
25

## Lưu đồ tầm soát tương lai

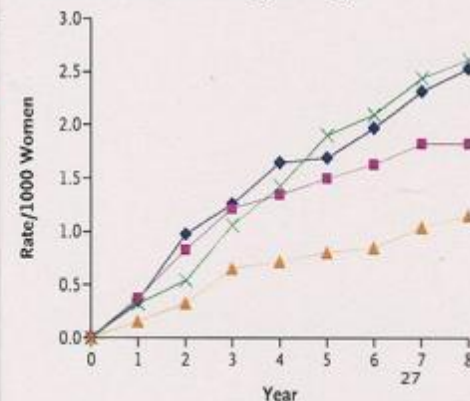


26

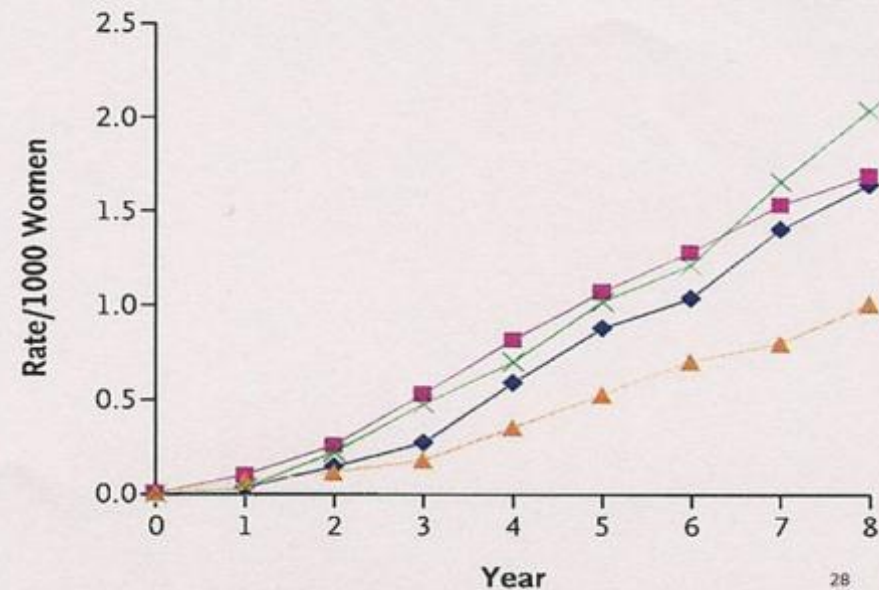
Tầm soát HPV đ/v ung thư CTC ở nông thôn India  
Sankaranarayanan R  
NEJM 2009;360:1385-94



**B Cumulative Incidence of Stage II or Higher**



## C Cumulative Mortality



28



## Szarewski *Cancer Epidem Biomarker Prev 2008;3033-42* so sánh các test ở mức CIN2+

	Độ nhạy	Độ ĐH	Giá trị tiên đoán (+)
HC2	99.6	28.4	36.1
Amplacor	98.9	21.7	33.5
HPV proofer	73.6	73.1	52
APTIMA	95.2	42.2	39.9
P 16	83	68.7	52.3
Linear array	98.2	32.8	37.7
Clinical array	80.9	37.1	33

29

## Các chỉ định trong tương lai

- Tầm soát
- Sàng lọc dân số nguy cơ
- Theo dõi các CTC đã được điều trị
- Tiên lượng
- CTC nghi ngờ

30

Phết tế bào âm tính=  
Theo dõi trong 4 năm trên 1965 phụ nữ

- 5 % có HPV+ = 8 % sẽ bị CIN 3
- 95 % có HPV- = 0,05 % sẽ bị CIN 3

**OR = 116**

Rozendaal, Int. J. Cancer 1996, p 766

31

## CÁC CHỈ ĐỊNH TIỀM NĂNG

- Tầm soát
- Sàng lọc dân số nguy cơ
- Theo dõi các CTC đã được điều trị
- Tiên lượng
- CTC nghi ngờ

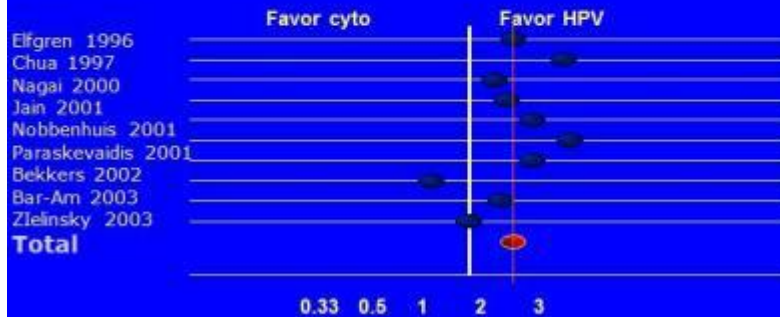
32



## Phân tích tổng hợp giám sát sau –TT Marc Arbyn & coll.

*Gynecol Oncol 2005*

Nhạy                      Độ ĐH  
HPV so với TB học 1.27 [1.06-1.51]    0.94 [0.87-1.01]



PCR detection rates of high risk human papillomavirus DNA in paired self-collected urine and cervical scrapes after laser CO2 conization for high-grade cervical intraepithelial neoplasia

Massimiliano Fambri\*, Carlo Penna, Annalisa Pieralli, Cecilia Bussani, Maria Grazia Fallani, Karin L. Andersson, Gianfranco Scarselli, Mauro Marchionni

	Độ nhạy	Độ đặc hiệu	Giá trị tiên đoán (-)	Giá trị tiên đoán (+)
Cytology	66.7 (20-93)	91.8 (80-96)	97.8 (88-99)	33.3 (9-70)
Cer HPV	100 (60-100)	60.7 (51-69)	100 (91-100)	15.0 (5-40)
Urin HPV	100 (61-100)	66.3 (56-74)	100 (92-100)	17.1 (6-41)

*Gynecology Oncology 109 (2008) 59-64*

34

## CÁC CHỈ ĐỊNH TƯƠNG LAI

- Tầm soát
- Sàng lọc dân số nguy cơ
- Theo dõi các ca CTC đã được điều trị
- Tiên lượng
- CTC nghi ngờ

35

## LỢI ÍCH / TIỀN LƯỢNG TRONG CÁC TỔN THƯƠNG TIỀN UNG THƯ

- HG ? Độ nặng HPV 18
- BG HPV- = thoái triển tái lập các lợi ích hiện tại

nhưng Woodman ??

36

## CÁC CHỈ ĐỊNH TƯƠNG LAI

- Tầm soát
- Sàng lọc dân số nguy cơ
- Theo dõi các ca CTC đã được điều trị
- Tiên lượng
- CTC nghi ngờ

37

## THEO DÕI CÁC CA CTC NGHI NGỜ

- Soi CTC không kết luận
  - Soi CTC kết quả nghi ngờ
- } VPN  $\neq$  100%

38

## KẾT LUẬN (1)

- Test virus có lợi ích lớn
- Còn khó khăn trong tiếp cận
- Duy nhất chỉ định ở Pháp: ASC-US

39

## KẾT LUẬN (2)

- Nhiều chỉ định tiềm năng:
  - Tầm soát
  - Chọn lựa dân số nguy cơ
  - Theo dõi các ca CTC đã được điều trị
  - **Sử dụng hạn chế bởi tần suất mang bệnh trong dân số**

40



## KẾT LUẬN (3)

- Chủ đề đang phát triển mạnh
- Tiến bộ của các test + đặc hiệu
  - Định type gen
  - ARN thông tin